



R. Erbel¹ · A. K. Gitt²

¹ Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

² Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen und Medizinische Klinik B, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

Moderne Lipid-Therapie heute und morgen: Anti-PCSK9

Ein „magic bullet“-Konzept nach Paul Ehrlich

Die Entstehung und Progression der koronaren Herzerkrankung stehen in einem engen Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel, wie *Sinnig, Leistner und Landmesser* beschreiben. Dieser Zusammenhang wurde lange bestritten. Die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) brachte vor 20 Jahren den Durchbruch: Die simvastatininduzierte Senkung des Gesamtcholesterins und des „low density lipoprotein“ (LDL)-Cholesterins führte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht nur zu einem im Labor sichtbaren Effekt, sondern auch zu einer Abnahme des relativen Risikos koronarer Ereignisse um 34 % [1]. Es profitierten nicht nur Männer und Frauen, sondern auch Patienten > 60 Jahre. Auch die Zahl notwendiger koronarer Revaskularisierungen wurde vermindert. Weitere Studien folgten, die in ähnlicher Weise die Effektivität der Statin-Therapie zur Behandlung der Hypercholesterinämie unter Beweis stellten [2, 3]. Nicht nur die Todesfälle kardiovaskulärer Ursachen, sondern auch die allgemeinen Todesfälle wurden durch Pravastatin um 32 bzw. 22 % gesenkt [2]. Eine Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists (CTT) mit Daten von 90.056 Studienteilnehmern in 14 Studien ergaben eine Absenkung der Zahl der Herzinfarkte und koronaren Todesfälle um 23 %, der Revaskularisierungen um 24 % sowie der tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfälle um 17 % [4]. Dieser Analyse zufolge konnte die LDL-Senkung mit Statinen bei 48 von 1000 behandelten Patienten mit vorbekann-

ter koronarer Herzerkrankung (Sekundärprävention) und bei 25 von 1000 Patienten ohne vorbekannte koronare Herzerkrankung (Primärprävention) ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis verhindern. Pro ~ 40 mg/dl LDL-Cholesterin-Senkung zeigte sich eine Reduktion der koronaren und vaskulären Ereignisse um ca. 20 % [4].

In der kürzlich erschienenen neuen Arbeit der CTT-Gruppe wurden 27 Studien mit 174.000 Patienten ausgewertet, darunter auch 5 Studien, die die Wirksamkeit einer höheren mit einer geringeren Statindosis verglichen [5]. Auch diese Analyse konnte den Effekt der LDL-Senkung mit einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisraten um 25 % in der Primärprävention und um 21 % in der Sekundärprävention untermauern. Die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um ~ 40 mg/dl führte sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse unabhängig vom Ausgangswert der Risikobelastung [5].

Die kürzlich publizierte Hope 3 (Hope Outcomes Prevention Evaluation)-Studie hat die positive Wirkung der Statine auch in der Primärprävention bei Personen mit intermediärem Risiko (10–20 % Zehn-Jahres-Risiko) mit Statinen verdeutlicht [6]. Die Reduktion des LDL-Cholesterins um 33,7 mg/dl erreichte eine relative Risikoreduktion des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall in der von anderen Studien

bekanntesten Höhe von 24 %, ohne aber die Gesamtsterblichkeit zu verringern.

Basierend auf den Daten der großen Statin-Studien wurde von den Fachgesellschaften für Hoch-Risiko-Patienten (vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes Typ 2, Diabetes Typ 1 mit Endorganschaden, mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz, Zielwerte für das LDL-Cholesterin, SCORE-Risiko $\geq 10\%$) ein LDL-Zielwert von < 70 mg/dl festgelegt [7].

Die überzeugenden positiven Effekte der LDL-Senkung durch Statine sind jetzt auch für die Hemmung der Cholesterin-Rückresorption durch Ezetimib untermauert worden [8]. In der IMPROVE-IT-Studie (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) erreichten Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit der Kombinationstherapie aus Simvastatin und Ezetimib ein LDL-Cholesterin von im Mittel 53,7 mg/dl im Vergleich zu 69,5 mg/dl in der Vergleichsgruppe mit alleiniger Simvastatin-Therapie. Dies führte in einem Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren zu einer signifikant niedrigeren Rate des primären Endpunktes der Studie, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Koronar-Revaskularisation sowie Hospitalisationen wegen instabiler Angina pectoris (32,7 vs. 34,7 %, Hazard Ratio 0,936; 95 % Konfidenzintervall 0,89–0,99; $p = 0,016$) [9]. Diese Studie zeigte damit zweierlei: 1. Auch eine zusätzliche LDL-Senkung mit „Nicht-Statinen“ führte zu

einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate. 2. Eine Senkung des LDL-Cholesterins ergab auch unterhalb des derzeit von den Fachgesellschaften empfohlenen Ziel-LDL-Wertes von 70 mg/dl einen weiteren Benefit für die Patienten.

Vor 100 Jahren strebte Paul Ehrlich, der Vater der Rezeptortheorie und Chemotherapie, Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin 1908, die Entwicklung von spezifischen Substanzen an, um Rezeptoren, die er zunächst Seitenketten nannte, zu blockieren und so Erkrankungen spezifischer und damit voraussichtlich besser behandeln zu können. Er nutze dazu den Ausdruck „Zauberkekeln“. Den Ausdruck „magic bullet“ verwendete er erstmals in seinem Nobelpreisjahr 1908 bei seinem „Harben Lecture“ im Royal Institute of Public Health unter dem Titel „Experimental researches on specific therapy. On immunity with special reference to the relationship between distribution and action of antigens“ [10]. Die „magic bullet“ war geboren – eine Idee, die viele Wissenschaftlergenerationen inspirierte und sich besonders im onkologischen Bereich wiederfindet [11, 12].

Die Entdeckung eines spezifischen Angriffspunktes (Rezeptors) im Lipidstoffwechsel an der Oberfläche der Leberzellen geht auf die Nobelpreisträger von 1985 Micheal S. Brown und Joseph L. Goldstein zurück, die 1976 in einem Defekt des LDL-Rezeptors die Ursache oder eine Ursache für die bereits seit vielen Jahren bekannte familiäre Form der Hypercholesterinämie entdeckten [13].

Es war dann die Arbeitsgruppe von Nabil G Seidah aus Montreal, Kanada, die 2003 das Proprotein PCSK9 entdeckten und sich Mutationen als Ursache für eine familiäre Hypercholesterinämie herausstellten [14]. Es unterbindet die Re-Zirkulation des LDL-Rezeptors. *Thiery und Burkhardt* widmen sich diesem Thema in einem ausführlichen Beitrag auch zur biologischen Wirkung, denn PCSK9 kann im Blut bestimmt werden. Der große Durchbruch wurde erreicht, als in zwei Laboratorien der Firmen Sanofi in Canada und Amgen in den USA spezifische Antikörper gegen PCSK9 entwickelt werden konnten, die den großen Vorteil

besitzen, dass in ihnen keine genetischen Mauseile enthalten sind und daher auch die Endung -umab erhielten: Alirocumab und Evolocumab. Von der Entdeckung 2003 bis zum ersten Einsatz am Menschen vergingen nur 7 Jahre [15]. *Müller-Wieland und Marx* beschreiben die neue therapeutische Option, mit der unabhängig vom Ausgangswert und der Vortherapie der Patienten weitere ca. 60%ige Absenkungen der LDL-Cholesterinwerte erreicht werden können. Selbst Werte unter 50 mg/dl sind erzielt worden, was wiederum neue Fragen aufwirft. In welchem Kontext stehen die PCSK9-Inhibitoren? Wie effektiv und sicher ist die Langzeittherapie? Auch *Laufs, Custodis und Werner* besprechen die neue Therapieform, denn die Substanzen sind bereits aus dem Stadium der alleinigen wissenschaftlichen Betrachtung herausgetreten und im Alltag mit breiter Indikation verfügbar, sodass Empfehlungen zur Patientenauswahl hilfreich sind. Zum Abschluss bespricht *Klose* zusätzlich die derzeitige gesetzliche Grundlage und die zu erwartenden Auswirkung, die Haltung des Bundesausschusses, denn die derzeitigen Jahres-Therapie-Kosten von ca. 8000–10.000 € sind recht hoch und zeigen bereits jetzt im Europäischen Umfeld erhebliche Unterschiede auf. Letztlich hängt die weitere Bewertung und der breite Einsatz dieses neuen Therapiekonzeptes vom Ausgang der ersten kontrollierten randomisierten Studien ab, die kardiovaskuläre Endpunkte betrachten, wie *Klose* ausführt.

Die Autoren danken K Strebhardt, Leiter der Abteilung „Molekulare Gynäkologie“, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main für die Literaturhinweise in Bezug auf Paul Ehrlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Erbel

Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland
Raimund.Erbel@uk-essen.de

Interessenkonflikt. R. Erbel erhielt Reisekostenunterstützung zum ESC 2015 von Amgen. A.K. Gitt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344(8934):1383–1389
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *New Engl J Med* 333:1301–1307
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al (2005) Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Engl J Med* 352:1425–1435
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493):1267–1278
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B et al (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397–1405
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J et al (2016) Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med*: (Epub ahead of print)
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al 2010–2012 (2010) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011(32):1769–1818
8. The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators (2014) Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *New Engl J Med* 31:2072–2082
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al (2015) Ezetimibe added to Statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 372:2387–2397
10. Ehrlich P (1908) Experimental researches on specific therapy. On immunity with special reference to the relationship between distribution and action onantigens. Royal Institute of Public Health. Lewis, London, S107
11. Witkop B (1982) Paul Ehrlich and his magic bullets – revisited. *Proc Am Philos Soc* 199(143):540–556
12. Strebhardt K, Ullrich A (2008) Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer* 8:473–480
13. Brown MS, Goldstein JL (1976) Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *New Engl J Med* 294:1386–1390
14. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M et al (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34:154–156
15. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M (2014) PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 114:1022–1036